

«Low dose»-Methotrexat: Nebenwirkungen und Toxizität

Edith M. I. Fässler, Renato L. Galeazzi

Fallbeschreibungen

Beispiel einer Überdosierung

DB, 1916, w

Methotrexattherapie 15 mg i.m. wöchentlich wegen rheumatoider Arthritis. Gesamtdosis 195 mg, Dauer 3 Monate.

Spitaleintritt wegen zunehmender AZ-Verschlechterung und seit drei Wochen bestehender schmerzhafter Erosionen im Mund. Einige Tage vor Hospitalisation war wegen eines Harnwegsinfektes *Norfloxacilin* verschrieben worden, später wurde wegen Persistenz der Dysurie auf *Cotrimoxazol* gewechselt. Bei Eintritt fand sich eine Patientin in reduziertem, exsikkotischem Allgemeinzustand. Die gesamte *Mundschleimhaut war stark ulzeriert* und schmerzhaft. Im Blutbild fand sich eine *Panzytopenie*, welche in der Folge noch zunahm, so dass wegen Blutungen eine Thrombozytentransfusion nötig und wegen einer vermuteten Sepsis eine antibiotische Therapie mit Piperacillin und Tazobactam (*Tazobac*®) eingeleitet wurde. Einige Tage nach Spitaleintritt entwickelte die Patientin – wahrscheinlich auch im Rahmen der toxischen Schleimhautveränderungen – eine Diarrhoe (ohne sichtbares oder okkultes Blut), was die bereits zu Beginn bestehende Exsikkose noch verstärkte. Es resultierte eine passagere Anurie, worauf die Patientin für kurze Zeit auf die medizinische Intensivstation verlegt wurde.

Unter Folsäure (*Leucovorin*®) normalisierte sich das Blutbild und allmählich auch der AZ der Patientin.

Beispiel einer infektiösen Komplikation

EH, 1932, w

Methotrexattherapie 15 bis 17,5 mg i.m. wöchentlich wegen rheumatoider Arthritis. Gesamtdosis 1800 mg, Dauer 24 Monate.

Spitaleintritt im Januar 1998 wegen Hustens ohne Auswurf, Status febrilis und Schmerzen thorakal. Die Patientin weilte vorher in Arizona. Radiologisch fand sich ein Infiltrat des rechten Oberlappens. Blutkulturen waren vorerst alle negativ. Eine initial durchgeführte Bronchoskopie ergab keine Hinweise für ein Neoplasma und ein Pilznachweis gelang nicht.

In der Annahme einer bakteriellen Pneumonie begannen wir eine antibiotische Therapie. Drei Tage später entwickelte sich ein stammbetontes, jedoch generalisiertes makulopapulöses Exanthem mit starkem Pruritus, welches sich trotz Wechsel des Antibiotikums noch für eine Woche ausbreitete. In der Serologie gelang schliesslich der Nachweis eines vierfachen Titeranstiegs gegen *Coccidioides immitis*.

Kommentar (Tab. 1–3)

Wir haben in den Jahren 1997 bis und mit 2000 alle uns bekannten Fälle von Überdosierungen mit Panzytopenie und infektiösen Komplikationen unter einer «low dose»-Methotrexattherapie gesammelt und je einen Fall aus jeder Patientengruppe oben etwas ausführlicher beschrieben. Sämtliche Fälle sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst. Zudem haben wir einen Vergleich unserer Fälle mit der Literatur gemacht.

Intoxikation

Unsere sechs Fälle von relativer und absoluter Überdosierung (Tab. 1) zeigen deutlich die Gefahr der Toxizität von «low dose»-MTX, wenn zusätzliche Faktoren vorhanden sind oder auftreten [1]. So war bei den Patienten mit relativer Überdosierung die Kreatinin-Clearance niedriger als bei den anderen Patienten – ausser bei der Patientin mit der Pneumokokkenpneumonie, deren Kreatinin vor der Hospitalisation noch im oberen Normalbereich lag, während der Hospitalisation aber wegen Nierenversagens bei Sepsis dramatisch anstieg. Die mittlere Kreatinin-Clearance für die Gruppe mit Überdosierung betrug 42,2 ml/min mit \pm SD 16,8. Das mittlere Alter dieser Gruppe war 81,5 Jahre, \pm SD 8,8. Die mittlere Kreatinin-Clearance der zweiten Gruppe (seltene Infektionen) war höher (64,8 ml/min, \pm SD 31,8) und das mittlere Alter war niedriger (63 Jahre, \pm SD 7,2).

Diese Fälle zeigen, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion die Dosierung erschwert und das Risiko von Intoxikationen erhöht.

Zwei dieser Patienten mit Überdosierungen er-

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. R.L. Galeazzi
Chefarzt am Departement Innere
Medizin
Allgemein Innere Medizin
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen

renato.galeazzi@kssg.ch

Tabelle 1. Patienten mit relativer oder absoluter Überdosierung.

	Indikation, Dosis, Dauer, MTX, Gesamtdosis/-dauer	Folsäure-substitution	Datum und Art der Komplikation	Therapie	Epikrise	Bemerkungen
DB *1916 w	Rheumatoide Arthritis (RA) (seit 1994) 15 mg i.m./Wo. seit 2/98 195 mg/ 3 Monate	keine	6/98: Panzytopenie/ Stomatitis	Leucovorin®, vorübergehend MTX-Sistierung, Thrombapherese, Antibiotikatherapie	Panzytopenie ausgeheilt, MTX 9/98 def. stop, RA seither stabil	relative Überdosierung + Cotrimoxazol, eingeschränkte Nierenfunktion
SH *1910 w	RA (1989) 5/10 mg i.m./ 5 mg p.o. 2×/Wo. seit 4/95 1300 mg/ 32 Monate	keine	11/97: Panzytopenie mit gramneg. Sepsis und GI-Blutung	Leucovorin®, Tc- und Blut- transfusionen, Antibiotikatherapie, MTX stop	Panzytopenie ausgeheilt, MTX stop, RA-Schub 1/99, erneute MTX- Therapie	relative Überdosierung, Dosis 2×/Woche
KD *1918 w	RA(1987) 10 mg p.o./Wo. seit 6/94 ca. 2000 mg/ 44 Monate	keine	1/98: Panzytopenie	MTX stop, Leucovorin®, Neupogen®, Erythrozyten- und Thrombozyten- substitution, Antibiotikatherapie	Panzytopenie ausgeheilt, RA stabil	relative Überdosierung + Cotrimoxazol
HS *1931 m	RA (Beginn unklar) 5 mg p.o. täglich Gesamtdosis unbekannt	1 mg tägl.	3/99: Panzytopenie/ Stomatitis	MTX stop, Antibiotikatherapie	Panzytopenie und Stomatitis ausgeheilt, MTX stop, seither wieder vermehrt RA-Symptome	absolute Überdosierung
AR *1919 w	RA (1998) 10–15 mg p.o./Wo. seit 1998 290 mg/6½ Monate	keine	11/99: Panzytopenie/ Stomatitis	MTX stop, Leucovorin®, Erythrozyten- substitution	Panzytopenie/ Stomatitis ausgeheilt, MTX stop	relative Überdosierung
MH *1907 w	Psoriasis vulgaris (1962) 2,5–20 mg p.o./Wo. seit 1994 ca. 1600 mg/ 65 Monate	zeitweise 1 mg tägl.	10/99: Panzytopenie/ Mukositis	MTX stop, Neupogen®, Erythrozyten- und Thrombozyten- substitution, Antibiotikatherapie	Exitus letalis am 8. Hospitalisations- tag	relative Überdosierung

hielten zudem Cotrimoxazol, welches die Wirkung des Folsäureantagonismus verstärkt. Wird Methotrexat häufiger als einmal pro Woche verabreicht (Patient SH: zweimal wöchentlich und Patient HS: tägliche Einnahme) so können Intoxikationen entstehen. Das Risiko einer Überdosierung ist bei Aufteilung der Wochendosis grösser als bei Verabreichung einer einmaligen Dosis, unabhängig von der gewählten Wochendosis. Somit bleibt die MTX-Therapie, auch wenn sie mit dem Zusatz «low dose» versehen wird, eine gefährliche und nicht einfach zu handhabende Therapie. Zudem ist gerade bei älteren Patienten das Serumkreatinin ein schlechtes Mass für die Nierenfunktion. Die tägliche Gabe von Folsäure reduziert zwar das Risiko unerwünschter Wirkungen, nützt aber bei relativer oder absoluter

Überdosierung in der präventiven Dosierung (1 mg täglich) nur ungenügend.

Zu bedenken ist auch, dass MTX häufig durch einen erfahrenen Rheumatologen vorgeschlagen oder verschrieben wird, der mit dem Medikament wesentlich besser vertraut ist, als der den Patienten betreuende Hausarzt. Für diesen steht dann bei neu auftretenden Symptomen das MTX eher im Hintergrund. Bei unserem Krankengut traf dies auf alle sechs Patienten mit toxischen Erscheinungen zu. Somit kann nicht genug in der allgemeininternistischen Literatur auf diese Gefahr aufmerksam gemacht werden.

Alle Patienten unter «low dose»-MTX bedürfen also einer exakten klinischen und labormässigen Kontrolle [2] und bei Vorliegen anderer Krankheiten ist eine zusätzliche medika-

Tabelle 2. Patienten mit infektiösen Komplikationen.

	Indikation, Dosis, Dauer, MTX, Gesamtdosis/-dauer	Folsäure-substitution	Datum und Art der Komplikation	Therapie	Epikrise	Bemerkungen
AB *1933 m	Vd. a. Sarkoidose (1992) 7,5/20 mg p.o./Wo. seit 2/95 360 mg/6 Monate	keine	7/95: Exazerbation eines M. Whipple	MTX stop Antibiotikatherapie	Unter Bactrim® vollständige Abheilung des M. Whipple	infektiöse Komplikation, Dg. der Sarkoidose war falsch, Grund der Krankheit: M. Whipple, Exazerbation unter MTX
JS *1938 w	RA (1972) 17,5/10 mg i.m./Wo. seit 10/91 ca 3500 mg / 57 Monate	keine	7/96: Schwere primärer Varizelleninfekt mit Begleit-hepatitis, -pankreatitis, -nephritis; Pneumonie bds, Infektanämie, troph. Ulcus corneae	MTX stop Zovirax®, Bactrim®	Sulfasalazin bis 12/96, Hydroxychloroquinrezidiv, RA-Schübe, Exitus letalis 4/99	infektiöse Komplikation, schwere Lymphopenie
EH *1932 w	RA (1988) 15/17,5 mg i.m./Wo. seit 1/96 1800 mg / 24 Monate	keine	1/98: Coccidioidomycosis mit Pneumonie, LK-Vergrösserung, Exanthem	MTX stop, vorerst keine antimykotische Therapie	RA-Schub 2/98: erhöhte Steroiddosis, Salazopyrin, Diflucan, seither RA stabil	infektiöse Komplikation, keine Lymphopenie
AS *1941 w	RA (1970) 10 mg p.o./Wo. seit 1991 ca. 2600 mg/ 60 Monate	keine	6/96: CMV-Infekt posttransfusionsbedingt, Wundheilungsstörung	MTX stop Wundtoilette, Antibiotika-therapie, CMV: keine Th.	Neubeginn MTX 2/97 nach RA-Schub, 8/97 erneuter RA-Schub	infektiöse Komplikation, keine Lymphopenie
AF *1944 w	RA (1975) 15/12,5/10 mg i.m./Wo. seit 12/91 2850 mg/55 Monate	1 mg tägl.	2/96: Salmonellen-Empyem	MTX stop, Drainage, Antibiotika-therapie	Resochin 250 mg/d RA stabil	infektiöse Komplikation, keine Lymphopenie
SB *1924 w	RA (1997) 12,5/15 mg p.o./Wo. alle 4 Wo. i.m. seit 7/97 1020 mg/18 Monate	1 mg tägl.	3/99: Pneumokokken-pneumonie beidseits	Antibiotika-therapie	Exitus letalis nach 3 d	infektiöse Komplikation, Lymphopenie, schwerste Pneumokokken-pneumonie beidseits

mentöse Therapie stets auf ein Interaktionspotential gegenüber MTX zu prüfen.

Infekte

Noch weniger bekannt unter Nichtrheumatologen dürfte der Umstand sein, dass wegen der immunsuppressiven Wirkung häufiger, üblicherweise seltene oder opportunistische Infekte auftreten können [3]. Diese scheinen unabhängig von der Dosis pro Zeit, d.h. vom Steady-State-Spiegel aufzutreten, da keiner unserer sechs Patienten dieser Gruppe (Tab. 2) Zeichen einer hämatologischen oder gastro-intestinalen Toxizität aufwies. Auch bei unseren Patienten hat nur einer von sechs das Medikament unter 18 Monate und eine anfängliche Dosis von weniger als 10 mg erhalten; alle

anderen wurden über eine Dauer von 24 bis 60 Monate und mit einer Dosis zwischen 10 und 20 mg wöchentlich behandelt. Dass diese Infekte v.a. in den ersten 18 Monaten nach Behandlungsbeginn auftreten [5], konnten wir bei unserer relativ kleinen Fallzahl nicht zeigen (ein Patient von sechs). Auch bei der bis zur Hospitalisation erhaltenen Gesamtdosis bestand kein Unterschied. Sie betrug zwischen 360 und 3500 mg. Bei den Patienten mit Intoxikation findet sich eine Therapiedauer zwischen 3 und 65 Monaten und eine Gesamtdosis zwischen 195 und 2000 mg. Interessant an unseren sechs Patienten mit infektiösen Komplikationen ist der Umstand, dass es sich nicht um opportunistische Infekte handelt [4], sondern um schwere Verlaufsfor-

Tabelle 3. Laborwerte.

	Hämoglobin	MCV	Leukozyten	Granulozyten	Lymphozyten	Thrombozyten	Kreatinin	Kreatininclearance (geschätzt*)
	(140–180/ 120–160 g/l)	(80–95 fl)	(4–10 × 10 ⁹ /lt)	(× 10 ⁹ /lt)	(× 10 ⁹ /lt)	(150–300 × 10 ⁹ /lt)	(<100/120 µmol/lt)	(ml/min)
DB	76	89	0,9	0,51	0,32	6	144	26
SH	76	97	1,3	0,07	1,12	2	90	40
KD	119	100	0,8	0,51	0,3	42	141	29
HS	131		1,3	0,92	0,3	119	105	63
AR	65	91	1,7	1,3	0,3	72	104	50
MH	79	98	0,3	0,1	0,1	9	91	45
AB	109	75	9,0	7,20	1,08	508	92	55
JS	77	73	3,4	2,65	0,31	45	84	51
EH	120	93	8,2	7,13	0,74	192	56	109
AS	71	94	7,2	5,04	1,58	129	78	83
AF	126	88	9,0	5,25	2,49	234	72	75
SB	129	88	3,8	2,9	0,8	159	282	16

* geschätzte Kreatinin-Clearance (150 – Alter) × Körpergewicht/Serumkreatinin

Schätzung nach Dettli C, Galeazzi RL, Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie, Herausgeber Sekt. Klinische Pharmakologie der Schweiz. Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, Seite 1–14, Documed, Basel 1993.

men von üblichen Infekten oder um seltene Infekte, welche jeweils nur bei einer kleinen Anzahl von Infizierten zu Symptomen führen (CMV: Patientin AS, Coccidioidomycosis: Patientin EH).

Die Coccidioidomycosis (EH) verläuft in über 60% der Fälle asymptomatisch, bei ca. 40% entsteht eine milde Infektion der oberen Luftwege und nur bei 0,5% kommt es zu einer disseminierten Infektion. Die Haut ist bei ca. 20% der symptomatischen Fälle beteiligt. In Endemiegebieten beträgt die Durchseuchung 75 bis 97%, aber nur die wenigsten erkranken.

Der Morbus Whipple war beim Patienten AB schon lange vorhanden, aber nur 6 Monate nach MTX-Therapie exazerbierte die Krankheit dramatisch.

Bei Varizellen (Patientin JS) sind bei Erwachsenen schwere Verlaufsformen bekannt.

Eine Salmonellen-Infektion ist relativ häufig, aber ein Pleuraempyem mit Salmonellen (Patientin AF) ist eine extreme Seltenheit. Die Pneumokokkenpneumonie bei der Patientin SB hat einen unerklärlich schnellen und fatalen Verlauf genommen trotz früher antibiotischer Behandlung und Keime, welche auf das verwendete Antibiotikum sicher sensibel waren.

Über die Häufigkeit solcher Komplikationen lässt sich aus unseren Daten nichts aussagen, da die Verschreibungsrate von MTX in unserem Einzugsgebiet nicht bekannt ist. In der grössten veröffentlichten Analyse wurden nur «major infections» gezählt und eine Rate von 7 bis 11% gefunden, was doch eine erstaunlich hohe Inzidenz darstellt.

Damit sollten mit MTX behandelte Patienten besonders vor Infektionen geschützt werden. Grippe- und Pneumokokkenimpfungen gehören hier zur Routine. Kontakte zu infizierten Patienten (Varizellen) sind zu unterlassen. Bluttransfusionen sollten auf CMV-Negativität getestet sein und Transfusionen mit Leukozytenfiltern erfolgen.

Auch hier gilt, dass der Hausarzt über diese möglichen Komplikationen instruiert werden muss. Eine genaue Anleitung, wie die Therapie kontrolliert werden soll, findet sich bei Beyeler [2].

Dank

Wir danken Frau PD Dr. med. Ch. Beyeler vom Inselspital für die Ratschläge und die Durchsicht der als Dissertation akzeptierten langen Version.

Literatur

- 1 Schnabel A, Gross WL. Low-dose methotrexate in rheumatic diseases – efficacy, side effects and risk factors for side effects. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:310–27.
- 2 Beyeler C. Methotrexat-Behandlung der rheumatoiden Arthritis. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:703–12.
- 3 Boerbooms AM, Kerstens PJ, van Loenhout JW, Mulder J, van de Putte LB. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:411–21.
- 4 Furst DE. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1997;36:1196–204.
- 5 van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, de Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:277–92.